

Aus: Medizinische Klinik des Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin

Direktor: Prof. Dr. med. Rolf Schröder

**Pharmakokinetik eines neuen
Cephalosporin-Antibiotikums
bei Nierenfunktionseinschränkung**

Inaugural — Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Hans Alsen

aus Schleswig

1973

Aus: Medizinische Klinik des Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin

Direktor: Prof. Dr. med. Rolf Schröder

**Pharmakokinetik eines neuen
Cephalosporin-Antibiotikums
bei Nierenfunktionseinschränkung**

Inaugural – Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Hans Alsen

aus Schleswig

Referent: Priv.-Doz. Dr. K. Schaefer

Korreferent: Professor Dr. Rietbrock



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 30. 5. 1973

Gliederung

I Einleitung

A Historischer Überblick

B Fragestellung

II Material und Methoden

A Substanz

1. Physikalische und chemische Eigenschaften

2. Mikrobiologische Daten in vitro

a) Wirkungsmechanismus

b) Antibakterielles Spektrum

c) Resistenzuntersuchungen

3. Toxikologische Studien und Untersuchungen
auf teratogene Wirkungen

B Eigene Untersuchungen

1. Vorversuch (Infusion und Injektion)

2. Untersuchte Personen

Bestimmung des Grades der Nierenfunktions-
einschränkung

3. Versuchsablauf

Blutabnahme

4. Nachweismethode (Plasmaspiegel)

C Rechnerische Auswertung

1. Erstellung der Kurven und Auswertung

2. Mathematische Grundlagen und Computerprogramm

III Ergebnisse und Diskussion

A Halbwertszeit und Kreatinin-Plasmaspiegel

B Standard

C Verteilungsvolumen

D Tabellen

E Dosierungsempfehlungen in Gruppen



Digitized by the Internet Archive
in 2026

IV Zusammenfassung

V Literatur

VI Lebenslauf

I Einleitung

A Historischer Überblick über die Entwicklung der Cephalosporin-Antibiotika

Im Jahre 1945 entdeckte Guisepe Brotzu einen Cephalosporium-Pilz, den er Cephalosporium acremonium nannte. (3) Aus dem Nährboden, auf dem er diesen Pilz züchtete, isolierte er eine antibiotisch wirksame Substanz. 1948 publizierte er günstige klinische Behandlungsergebnisse nach intravenöser und intramuskulärer Injektion der Kulturflüssigkeit.

Brotzu behandelte erfolgreich Streptokokken - und Staphylokokken - Infektionen, Typhus und Bruzellosen. (7)

1955 und 1956 berichteten Abraham et al. über die Isolierung dreier verschiedener Antibiotika aus den Kulturmedien des Cephalosporiums: ein Penicillin (Cephalosporin N), eine Gruppe von antibakteriell wirksamen Steroiden (Cephalosporin P) und ein neues Antibiotikum (Cephalosporin C). (1) (2)

B Fragestellung

In der Folge wurde versucht, Analoge des Cephalosporin C mit besserer Wirksamkeit herzustellen. So werden insbesondere zwei Antibiotika, Cephalothin und Cephaloridin, schon seit einiger Zeit mit gutem Erfolg in der antiinfektiösen Therapie verwandt. Ihre besonderen gemeinsamen Vorteile sind Penicillinasefestigkeit und breites Wirkungsspektrum. (8)

Da bei beiden Antibiotika die Resorption nach oraler Gabe nicht ausreichend ist, müssen diese Mittel parenteral gegeben werden. (Neuere, auch oral anwendbare Cephalosporinderivate haben noch nicht die wünschenswerte Wirksamkeit.) (21)

Aufgrund der chemischen Verwandtschaft zwischen Cephalosporinen und Penicillinen besteht außerdem eine partielle Kreuzallergie, sowie bei Methicillin- und oxacillinresistenten Staphylokokken eine partielle Kreuzresistenz.

Die bedeutendste Einschränkung in der Anwendungsmöglichkeit der Cephalosporine ist aber die Nephrotoxizität. (27) Während Cephalothin als nicht nephrotoxisch gilt, wurde bei der Anwendung von Cephaloridin Rest-N-Anstieg unter der Therapie und vereinzelt typisches Nierenversagen beobachtet. Da aber Cephaloridin allgemein eine etwas höhere antibakterielle Aktivität hat als Cephalothin und insbesondere bei Mischinfektionen wirksamer als Cephalothin sein soll, andererseits Cephalothin wegen seiner raschen Elimination in sehr hohen Dosen verabreicht werden muß, (9), (10), (18), (27), (23), ist es wichtig, ein Medikament zu haben, das die geringe Toxizität des Cephalothin mit der größeren Wirksamkeit des Cephaloridins verbindet. Als ein solches Medikament wurde das Cephalosporinderivat mit der Prüfnummer Ciba 36 278-Ba entwickelt. Sein Anwendungsbereich ist praktisch mit dem der genannten Cephalosporine identisch. (20) (27) (25)

1. Infektionen mit grampositiven Kokken - vor allem Staphylokokken.
2. Infektionen mit gramnegativen Keimen - nach Testung der Erregerempfindlichkeit.
3. Harnwegsinfekte - nach Testung der Erregerempfindlichkeit.

Da die Cephalosporine renal eliminiert werden, muß eine Einschränkung der Nierenfunktion bei der Dosierung berücksichtigt werden. (14)

Krankheiten mit Einschränkung der Nierenfunktion, die mit Antibiotika behandelt werden müssen, sind unter anderem folgende:

1. Septische Krankheitsbilder, die eine Kreislaufdepression und damit eine Verminderung des Nierenplasmastromes bedingen.

2. Bakterielle Infektionen als Komplikationen anderer schwerer klinischer Zustandsbilder, z. B. nach Peritonitiden, Verletzungen, Vergiftungen, Herz- und Lungeninfarkten, die eine Verminderung des Nierenplasmastromes bewirken.
3. Bei vielen Patienten mit bakteriellen Harnwegsinfekten liegt eine Einschränkung der Nierenfunktion vor.
4. Bei Kranken mit akutem Nierenversagen ergibt sich oft die Notwendigkeit einer antibakteriellen Therapie.
5. Shunteiterungen, Peritonitiden und andere Infektionen bei Patienten eines chronischen Hämodialyse- oder Peritonealdialyseprogramms erfordern Antibiotikagabe.

Da bei eingeschränkter Nierenfunktion mit normalen Dosierungen extrem hohe Plasmakonzentrationen erzielt werden können, die, auch bei einem unter normalen Umständen toxikologisch unbedenklichen Mittel, mit schwer kalkulierbaren Risiken behaftet sind, - von den unnötigen Kosten eines solchen Verfahrens einmal abgesehen - ist es wichtig, die Auswirkung der Nierenfunktionseinschränkung auf die Pharmakokinetik eines Medikaments zu kennen und bei der Dosierung entsprechend zu berücksichtigen. Es sollen sicher wirksame und dabei toxikologisch unbedenkliche Serum- und Gewebekonzentrationen erreicht werden. Aus diesem Grund ist es sinnvoll, Tabellen mit Dosisempfehlungen aufzustellen, die verschiedene Grade der Nierenfunktionseinschränkung berücksichtigen. Ein zu grob vereinfachtes Vorgehen bei der Reduzierung der applizierten Antibiotikamengen wird den Verhältnissen nicht gerecht, weil besonders bei etwas stärkerer Nierenfunktionseinschränkung die Änderung der Halbwertszeit des Pharmakons erheblich ist. (12), (13)

II Material und Methoden

A Substanz

1. Physikalische und chemische Eigenschaften

Bei dem Versuchspräparat Ciba 36 278-Ba handelt es sich um das Na-Salz der 7-cianoacetyl-amino-cephalosporansäure. Es ist in einer Konzentration von 50 % wasserlöslich, der ph-Wert der Lösung beträgt ungefähr 5 . In eiweißhaltiger Flüssigkeit ist es zu etwa 36 % an Albumin gebunden. (4)

2. Mikrobiologische Daten in Vitro (4)

a) Wirkungsmechanismus

Die Cephalosporine hemmen die Biosynthese des Zellwandmucopeptides. Die Wirkung beruht auf einer kompetitiven Hemmung der Transpeptidase und Carbopeptidase. Sie haben also den gleichen Wirkungsmechanismus wie die Penicilline.

Ciba 36 278-Ba wirkt in Konzentrationen, die nur wenig über der minimalen Hemmkonzentration liegen, bakterizid auf prolieferierende Mikroorganismen.

b) Antibakterielles Spektrum (4), (28)

Das Spektrum von Ciba 36 278-Ba umfaßt grampositive Keime wie Staphylokokken, Streptokokken und Pneumokokken und gramnegative Keime wie Gonokokken, E.coli, Klebsiella, Proteus und Aerobakter. Es hemmt auch penicillin- und ampizillinresistente Mutanten von Staph.aureus, allerdings sind dann höhere Konzentrationen notwendig. Im Vergleich mit anderen Cephalosporinen ist die antibakterielle Wirkung von Ciba 36 278-Ba ähnlich derjenigen von Cephaloridin und Cephalothin; gegen E.coli ist Ciba 36 278-Ba, ähnlich dem Cepha-

loridin, deutlich wirksamer als Cephalothin.

Bei einer Konzentration von 3,2 mcg/ml sind 85 % von Strept.faecalis, 65 % von Staph.aureus und E.coli und 10 % der Proteus-Arten empfindlich.

Bei einer Konzentration von 12,8 mcg/ml sind 98 % von Strept.faecalis, 95 % von Staph.aureus, 90 % E.coli und 80 % der Proteus-Arten empfindlich. (s. Abb. 1 - 4)

c) Resistenzuntersuchungen (4)

Aus Untersuchungen läßt sich folgern, daß bei Ciba 36 278-Ba, ähnlich wie bei Penicillin, die Resistenzentwicklung durch eine "multiple step mutation" charakterisiert ist. Untersuchungen mit Ciba 36 278-Ba ergaben, daß es wie andere Cephalosporine penicillinasefest ist.

B Eigene Untersuchungen

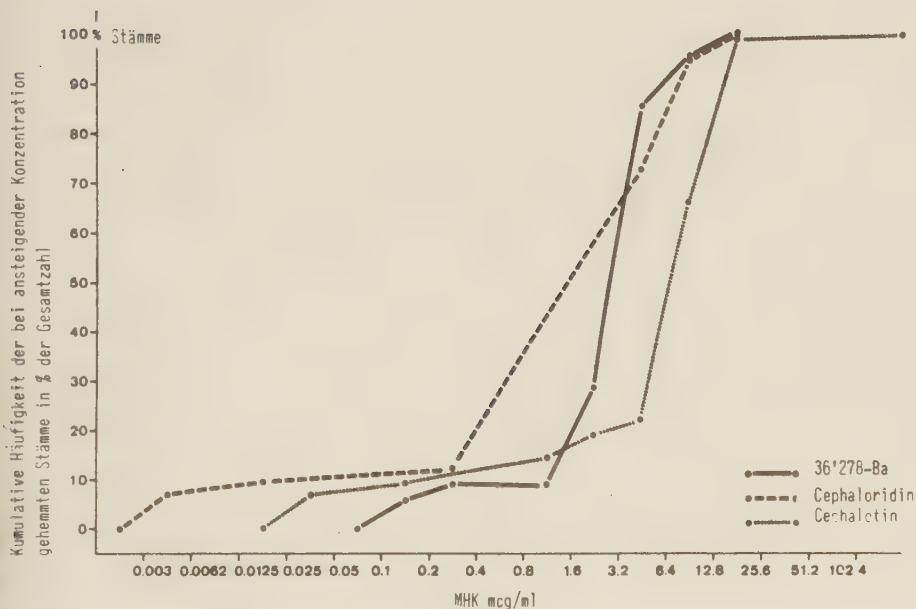
1. Vorversuch

Zur Bestimmung der Halbwertszeit eines Antibiotikums im Körper muß man von einem konstanten Serumspiegel ausgehen, der an sich nur gewährleistet ist, wenn sich Zufuhr und Abbau vollständig ausgleichen und damit die Konzentration im ganzen Verteilungsraum konstant bleibt. Diese Verhältnisse sind nur mit einer gleichmäßigen Dauerinfusion zu erreichen, die genügend lange Zeit angelegt bleibt.

In einer Voruntersuchung wurden die Halbwertszeiten nach einmaliger Injektion mit denen nach Absetzen einer Infusion verglichen. Dazu wurden bei drei nie-
rengesunden Versuchspersonen in genügend langem zeitlichem Abstand der Verlauf der Serumspiegelkurve sowohl nach einmaliger Injektion von 1 g Ciba 36 278-Ba

Abb. 1

Empfindlichkeit von 41 aus klinischem Material isolierten *Streptococcus faecalis*-Stämmen auf 3 Cephalosporinderivate



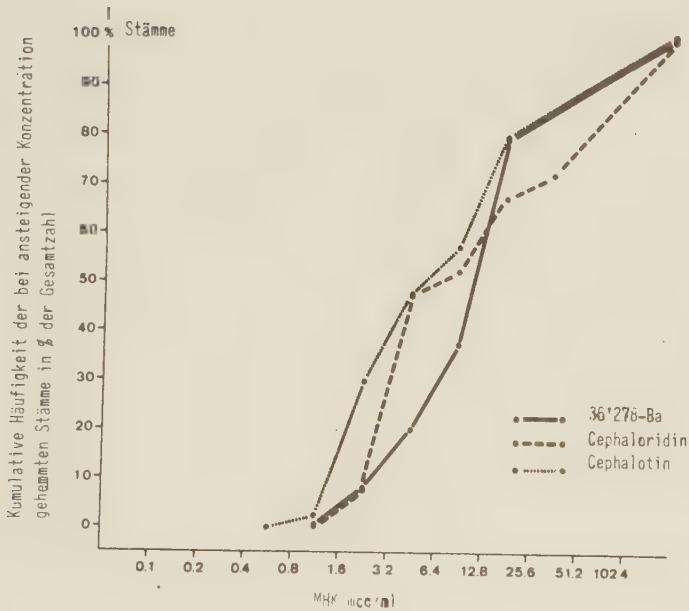
MHK = minimale Hemmkonzentration

Die Keime sind im allgemeinen weniger empfindlich gegenüber Cephalosporinen als andere grampositive Kokken.

Die Aktivität von Ciba 36 278-Ba liegt zwischen derjenigen von Cephaloridin und Cephalothin.

Abb. 2

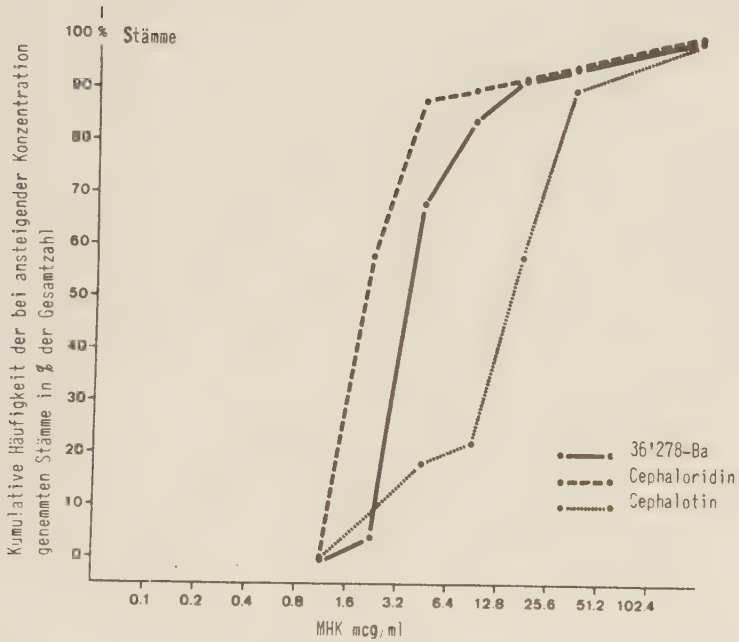
Empfindlichkeit von 40 aus klinischem Material isolierten *Proteus Mirabilis*-Stämmen auf 3 Cephalosporinderivate



Bis zu einer Konzentration von 12 mcg/ml ist Ciba 36 278-Ba etwas weniger aktiv als die anderen zwei Derivate.

Abb. 3

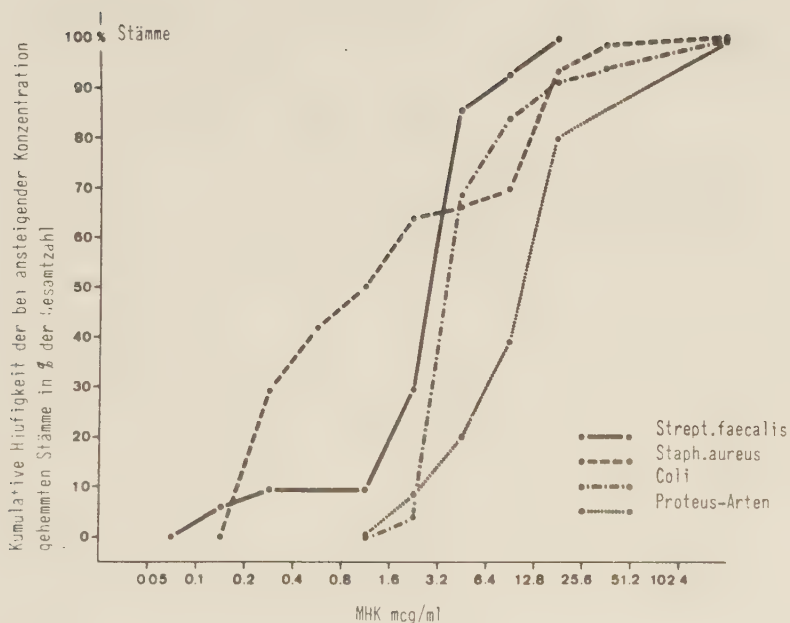
Empfindlichkeit von 50 aus klinischem Material isolierten
E.coli-Stämmen auf 3 Cephalosporinderivate



Gegen diesen Keim ist Ciba 36 278-Ba deutlich wirksamer
als Cephalothin und fast ebenso aktiv wie Cephaloridin.

Abb. 4

Empfindlichkeit von klinischen Stämmen auf Ciba 36 278-Ba



In der Abbildung sind die minimalen Hemmkonzentrationen einiger wichtiger Stämme aufgetragen. Es läßt sich daraus ablesen wie häufig Resistenzen gegen Ciba 36 278-Ba zu erwarten sind und welche Serumspiegel mit Ciba 36 278-Ba erreicht werden müssen, um einen sicheren therapeutischen Effekt zu erzielen.

als auch nach Beendigung einer 6-stündigen Infusion von 3 g Ciba 36 278-Ba - gelöst von 500 ml 0,9 % NaCl-Lösung - bestimmt. Es ergab sich, daß die berechneten Halbwertzeiten übereinstimmen, mit der Einschränkung, daß bei der Injektion die Serumspiegelkurve erst nach einer gewissen Latenz, nämlich nach abgeschlossener Verteilung der Prüfsubstanz im Organismus, linear war. Nur dieser Teil der Kurve wurde zur Auswertung herangezogen.

Die im Vorversuch verglichenen Halbwertzeiten waren gleich, was den Vorteil hatte, daß im Hauptversuch auf die aufwendigere Infusion verzichtet werden konnte und die Bestimmung der Halbwertzeiten allein nach der Injektion erlaubt war.

2. Untersuchte Personen

Im Hauptversuch wurden 30 Patienten mit verschiedenen Graden von Nierenfunktionseinschränkungen untersucht. Ideal für die Bestimmung der Nierenfunktion wäre fraglos die klassische Inulinclearance. Ihre Durchführung ist aber sowohl für Patient wie für Arzt und Labor viel zu aufwendig, um bei jedem Patient durchgeführt werden zu können, und selbst in großen Kliniken sind kurzfristig wiederholte Bestimmungen, wie sie bei rasch wechselnder Nierenfunktion notwendig wären, nicht möglich. Stattdessen hat sich allgemein die Bestimmung des Plasmakreatinins eingebürgert. Kreatinin entstammt dem Muskelstoffwechsel, ist von der Nahrung weitgehend unabhängig - im Gegensatz zu Harnstoff und Rest-N - und zeigt eine enge Korrelation zur Inulinclearance, die sogar die Bestimmung der endogenen Kreatininclearance überflüssig macht. (12), (26)

Die Bestimmung des Plasmakreatinins erfolgte nach Folin und Wu, modifiziert für den Autoanalyser. (chem. Zentrallabor im Klinikum Steglitz der FUB)

3. Versuchsablauf

Den Versuchspersonen wurde direkt vor Injektion des Antibiotikums zur Bestimmung des Leerwertes Blut abgenommen. Die antibakterielle Aktivität des Leerwertes mußte 0 sein; es wurden deshalb nur Patienten untersucht, die zur Versuchszeit kein Antibiotikum bekamen. Nach der Injektion von 1 g Ciba 36 278-Ba wurde in Zeitabständen, die entsprechend der zu erwartenden Halbwertszeit länger oder kürzer waren, Blut abgenommen. Die Abnahmeintervalle waren zu Beginn des jeweiligen Untersuchungszeitraumes kürzer als gegen Ende, da die absoluten Plasmaspiegelunterschiede immer kleiner werden. Die Blutproben wurden zentrifugiert und das Serum bis zur Aufarbeitung bei -20°C eingefroren. Die einzelnen Untersuchungen dauerten zwischen 6 und 36 Stunden.

4. Bestimmung der Serumkonzentration

Die biologische Bestimmung der Serumkonzentration erfolgte mit Hilfe des Agardiffusionstestes. (15), (22) Der Nährboden für die Platten enthielt 15 Tabletten Lablemko Agar (Oxoid Nr. CM18) und 5 Tabletten Agar (Oxoid Nr. CM49) in 100 ml Aqua dest. aufgelöst. Als Testkeim diente *Bacillus subtilis* (Stamm ATCC 6633). Die Agar-Konzentration hatte sich in einem Vortest als optimal erwiesen, da bei dieser Konzentration auch in geringeren Serumantibiotikumkan-
konzentrationen von Ciba 36 278-Ba noch ausreichend scharfe Hemmhofgrenzen auftraten.

Der Agar wurde 20 Minuten bei 120°C und 1 atü autoklaviert und dann in einem Wasserbad auf 70°C abgekühlt. Danach wurden 2 ml einer wässrigen Aufschwemmung des Testkeims zugegeben und mit einem sterilen Glasspatel mit dem Agar gut vermischt. Der Agar wurde dann auf einer 26,5 cm mal 14,3 cm großen Glasplatte

mit 4 cm hohem Aluminiumrand, die vorher mit einer Wasserwaage austariert war, ausgegossen, so daß eine überall gleichmäßig dicke Agarschicht entstand. Die Platten wurden dann abgedeckt und der Agar bis auf Zimmertemperatur abgekühlt. Danach wurden mit Hilfe eines scharfen Stahlrohres Löcher von 9 mm ϕ in den Agar gestanzt und dann mit einem Spatel ausgehoben. In die Löcher wurden mit einer 0,1 ml fassenden Mikropipette die Proben eingebracht. Dann wurden die Platten bei 37° C für 18 bis 24 Stunden inkubiert. Die Hemmhofdurchmesser wurden danach mit einer speziell konstruierten Schublehre abgelesen.

Auf jeder Platte waren eine Standardverdünnungsreihe mit Konzentrationen von 80, 40, 20, 10, 5 und 2,5 mcg/ml und 3 Testsera mit je drei Proben angesetzt. Als Standard wurde 1 g Ciba 36 278-Ba in Aqua dest. aufgelöst und bis zu einer Konzentration von 100 mcg/ml mit H₂O verdünnt. Diese wässrige Verdünnung konnte nur wenige Tage ohne Aktivitätsverlust im Kühlschrank bei -40° C aufbewahrt werden. Die Verdünnungsreihe wurde durch weiteres Verdünnen des wässrigen Standards mit Poolplasma hergestellt. Dazu wurden Eppendorfpipetten benutzt. Die unterschiedliche Eiweißkonzentration der einzelnen Standardverdünnungen erwies sich als nicht störend. (S. Diskussion)

C Rechnerische Auswertung

1. Auftragen der Ergebnisse

Die Auswertung erfolgte graphisch. Auf halblogarithmischem Papier wurden die Hemmhofdurchmesser der Standards - als Abszissenwerte - aufgetragen. Auf der Ordinate wurden die entsprechenden Standardkonzentrationen aufgetragen. Die erhaltenen Punkte (als Zuordnung von Hemmhofdurchmesser und Standardkonzentrationen)

tration) wurden verbunden. Es ergab sich in allen Fällen eine durch die Punkte sehr genau bestimmte Gerade. (S. Abb. 5)

Die Hemmhofdurchmesser der drei Proben eines Testserums wurden arithmetisch gemittelt. Danach wurde aus der Standardkurve die diesem Hemmhofdurchmesser zugeordnete Serumantibiotikakonzentration abgelesen. Die Serum-Antibiotikakonzentrationen wurden in Abhängigkeit von der Entnahmezeit der Blutprobe logarithmisch aufgetragen. (S. Abb. 6) Danach wurde auf graphischem Wege eine Gerade durch die Punkte gezogen. Aus der Steigung der Geraden ergab sich dann die Halbwertszeit.

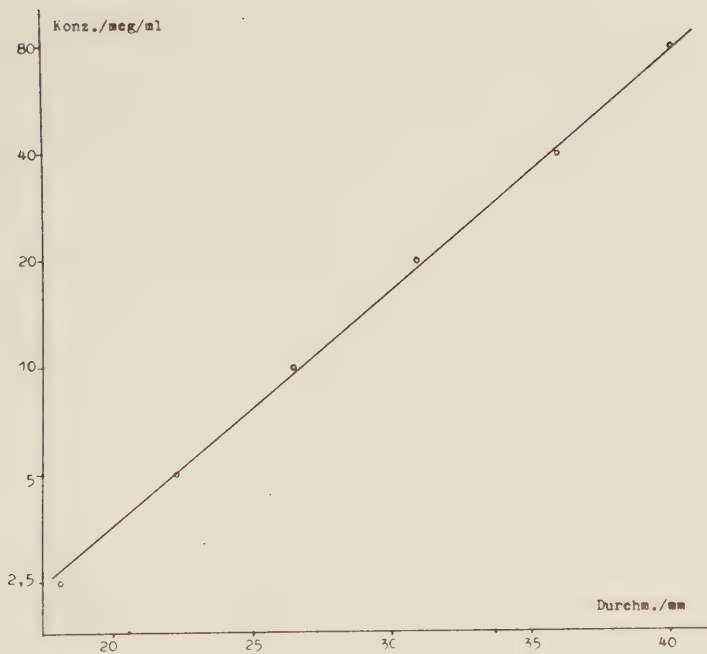
Eine Bestimmung der Halbwertszeit mit Hilfe einer Regressionsgeraden durch einen Computer erschien aus mehreren Gründen nicht sinnvoll. Erstens mußte wegen des biphasischen Kurvenverlaufs bei geringeren Nierenfunktionseinschränkungen eine Auswahl der in die Berechnung eingehenden Werte getroffen werden, was nur auf graphischem Wege möglich ist. Zweitens waren die Abnahmebedingungen, da ja fast ausschließlich ambulante Patienten zur Verfügung standen, nicht immer vollkommen gleich einzuhalten, so daß oft unterschiedliche Zeitintervalle zwischen den einzelnen Werten lagen, die einen erheblichen Programmieraufwand erforderlich gemacht hätten. Auch konnten gelegentliche Fehlbestimmungen durch die graphische Auswertung rasch erkannt und eliminiert werden. Und wenn die Vorauswahl auf graphischem Wege getroffen war, war die Halbwertszeit meistens so eindeutig zu bestimmen, daß eine Computerauswertung nicht nötig erschien. Strittige Kurven wurden durch eine Wiederholung der bakteriologischen Auswertung nachgeprüft.

2. Mathematische Grundlagen und Computerprogramm

Nach intravenöser Injektion eines Pharmakons, das

Abb. 5

Standardkurve



Standardauswertung vom 4.12.

Antibiotikumkonzentration

Hemmhofdurchmesser

mcg/ml

mm

80

40,1

40

35,9

20

30,8

10

26,3

5

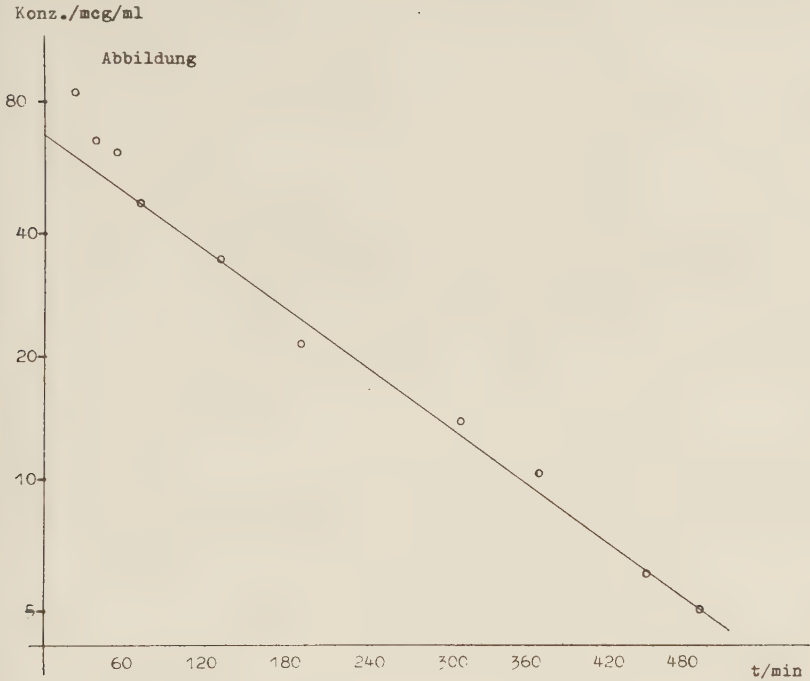
22,1

2,5

18,6

Abb. 6

Konzentrationsverlauf



Versuchsperson O.K. 63 Jahre, 78 kg Körpergewicht

Kreatinin im Plasma 19,8 mg/l

Blutabnahmen

Antibiotikumkonzentrationen

min	mcg/ml
0	-
20	88
35	68
50	64
65	47
125	34
185	21,5
305	14
365	10,5
425	6,0
485	4,8

Halbwertszeit 130 min

nur durch die Niere ausgeschieden wird, fällt die Konzentration, einer einfachen Exponentialfunktion folgend, ab:

$$y(t) = ae^{-kt} \quad (1)$$

$y(t)$ = Konzentration zur Zeit t (mg/ml)

a = Konzentration nach Injektion ($t=0$) (mg/ml)

k = Geschwindigkeitskonstante der Elimination
(min^{-1})

t = Zeit der Injektion (min)

Unter der Voraussetzung, daß das Pharmakon zur Zeit $t_0 = 0$ gleichmäßig in seinem Verteilungsraum verteilt ist, ist

$$a = \frac{D_1}{VV} \quad (2)$$

D_1 = Einzeldosis (mg)

VV = Verteilungsvolumen (ml)

Greift man aus der Gleichung (1) zwei beliebige Punkte ($y(t_1), t_1$) und ($y(t_1)/2, t_2$) heraus, so ergibt die Division beider Ausdrücke nach Auflösung nach der Zeit

$$t_2 - t_1 = \frac{\ln 2}{k} \quad (3)$$

oder

$$t_{1/2} = \text{HWZ} = \frac{\ln 2}{k} \quad (4)$$

Durch Auflösen nach k und Einsetzen in (1) ergibt sich:

$$y(t) = ae - \frac{1n2}{HWZ} t \quad (5)$$

HWZ = Halbwertszeit (min)

Daraus ergibt sich (aus (2) und (5)), daß der Konzentrationsverlauf nach einmaliger Injektion nur abhängig ist von der Halbwertszeit (HWZ), dem Verteilungsvolumen (VV) und der Injektionsdosis (D_1).

Für den Blutspiegelverlauf nach wiederholter Injektion hat Dost (6) folgende Gleichung angegeben, die aus Gleichung (1) entwickelt wurde:

$$y(n,T) = \frac{a(1-e^{-nk\tau})}{1-e^{-k\tau}} e^{-kT} \quad (6)$$

n = Anzahl der wiederholten Injektionen

τ = Dosierungsintervall

T = nach n -facher Wiederholung der Dosis die Zeit vom Augenblick $t = n\tau$ an ($OT\tau$), (min)

Von praktischem Interesse sind die Grenzwerte, denen die Konzentrationskurve nach häufig wiederholten Injektionen zustrebt. Diese ergeben sich aus der Gleichung (6). Für das Maximum, wenn $n = \infty$ und $T = 0$

$$y_{\max} = \frac{a}{1-e^{-k\tau}} \quad (7)$$

und für das Minimum, wenn $n = \infty$ und $T = \tau$

$$y_{\min} = \frac{ae^{-k\tau}}{1-e^{-k\tau}} \quad (8)$$

$y_{\max}$ = maximale Konzentration nach häufig wiederholten Injektionen (mg/ml)

$y_{\min}$ = minimale Konzentration nach häufig wiederholten Injektionen (mg/ml)
(Grenzwerte der Gleichung (6))

Aus diesen Gleichungen kann man erkennen, daß zur Bestimmung der Konzentration nach häufig wiederholter Injektion außer den bekannten Größen nur das Dosierungsintervall zusätzlich gegeben sein muß.

Es ist zudem wichtig, die Kurve der mittleren Konzentration zu kennen, die Koeppe (17) mit

$$\bar{y}(n,T) = \frac{a}{((n-1)\tau + T)k} \left(n - \frac{1 - e^{-n\tau k}}{1 - e^{-k\tau}} e^{-kT} \right) \quad (9)$$

angibt (Ableitung s. dort)

Daraus ergibt sich nach häufig wiederholten Injektionen ($n \rightarrow \infty$) die mittlere Konzentration.

$$\bar{y}_{\lim} = \frac{a}{k} \quad (10)$$

Aus den Gleichungen 7, 8 und 10 läßt sich ein Programm erstellen, das, nach Vorgabe des Verteilungsvolumens, der Einzeldosis, des Dosierungsintervalls und der Halbwertszeit eines Pharmakons, im Computer die minimale, maximale und mittlere Konzentration berechnet.

Die für eine Infusion sinnvoll anzugebenden Größen sind Tropfgeschwindigkeit und eine initiale Dosis. Die Tropfgeschwindigkeit ist

$$v = \frac{a}{S} = \frac{D}{VV} \cdot \frac{1}{S} \quad (11)$$

v = Tropfgeschwindigkeit (g/min/l)

S = Tropfzeit (min)

Für den Grenzübergang $\lim t \rightarrow 0$ ergibt sich aus Gleichung (9) der Konzentrationsverlauf bei Infusion

$$y(t) = \frac{v}{k}(1-e^{-kt}) \quad (12)$$

Bei andauernder Infusion ($t \rightarrow \infty$) folgt aus Gleichung (12) der Grenzwert

$$y_{\lim} = \frac{v}{k} \quad (13)$$

Diesen Grenzwert kann man mit einer Initialdosis

$$D_1 = \frac{D}{kS} \quad (14)$$

D_1 = initiale Dosis (g)

erreichen, wie aus den Gleichungen (2), (11) und (13) folgt.

Ein Programm berechnet aus Gleichung (12) und (14), wenn Halbwertszeit und Verteilungsvolumen vorgegeben sind, initiale Dosis und Erhaltungsdosis, außerdem bei vorgegebener Tropfmenge und Konzentration das Volumen, das pro Zeiteinheit einfließen muß, und die Zeitdauer, die der Tropf läuft. Ableitung des Computerprogramms siehe (17).

III Ergebnisse und Diskussion

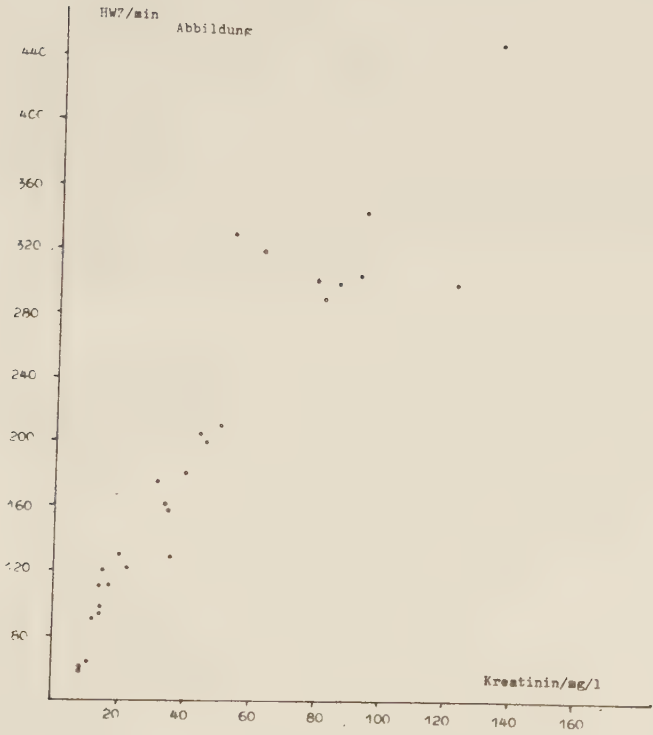
A Halbwertszeit und Kreatinin-Plasmaspiegel

Wenn man die Halbwertszeit in Abhängigkeit vom Kreatinin-Plasmaspiegel aufträgt, ergibt sich folgende Beziehung: (s. Abb.7)

Die entsprechende Regression wird am besten durch eine Potenzfunktion beschrieben. (5) Bei steigendem Plasamakreatininspiegel verlängert sich also die Halbwertszeit;

Abb. 7

Abhängigkeit der Halbwertszeit vom Plasmakreatinin



das bedeutet, daß die Dosierung, die zur Erzielung einer bestimmten Antibiotikumkonzentration im Plasma notwendig ist, in Abhängigkeit vom Plasmakreatinin verändert werden muß. Durch die relativ große Zahl der Einzelbestimmungen ist die Aussage über die Zuordnung als gesichert zu betrachten, auch wenn es nicht möglich war, für verschiedene Schweregrade der Nierenfunktionseinschränkung je gleich viele Patienten zu untersuchen. Die größere Zahl der untersuchten Patienten hatte eine geringe Nierenfunktionseinschränkung (Plasmakreatinin bis 30 mg/l 12 P., bis 50 mg/l 8 P., über 50 mg/l 10 P., davon 1 P. termin. Nierenin.). Außerdem streuten die Halbwertszeiten bei stärkerer Nierenfunktionseinschränkung mehr. Das bedeutet, daß die Kurve der Abhängigkeit der Halbwertszeit vom Serumkreatinin bei den kleineren Werten besser bestimmbar ist.

T a b e l l e 1

<u>Plasmakreatinin</u>	<u>Antibiotikum-Halbwertszeit</u>
mg/l	min
n	58
n	61
n	64
11,8	63
12,5	90
14,2	93
14,2	97
14,5	110
15,0	120
16,6	110
19,8	130
22,9	120
31,4	175
33,9	160
35,4	125

35,5	155
39,4	180
44,5	205
46,7	195
48,6	210
54,9	330
62,9	320
80,0	300
82,2	290
86,0	300
93,1	305
93,5	345
116,5	300
136	450
Anurie	750

B Standard

Die größte Fehlerquelle bei der Auswertung ist die Zusammensetzung des Standards. Da die Bestimmung der Serumantibiotikakonzentration auf einem Vergleich mit der Standardkurve beruht, ist der Vergleich nur dann genau, wenn Standard und Untersuchungsmaterial im gleichen Milieu geprüft werden. Wenn man diese Regel sehr genau nimmt, müßte der Standard im Leerserum des Patienten angesetzt werden. (14) Dies ist aus technischen Gründen nicht möglich. Außerdem wird für die Bestimmung der Halbwertszeit nicht die absolute Serumantibiotikakonzentration benutzt, sondern es muß nur der Konzentrationsabfall bestimmt werden. Daher verändern um einen gleichen Faktor zu große oder zu kleine Werte die Größe der Halbwertszeit nicht. Allerdings ist dieser Fehler für die Bestimmung des Verteilungsvolumens natürlich von entscheidender Bedeutung. In unserem Fall wurde der Standard, wie oben angegeben, durch Auflösen von 1 g-Ampullen in Wasser und durch Verdünnen mit Wasser bis zu

einer Konzentration von 100 mcg/ml hergestellt. Die schrittweise Weiterverdünnung erfolgte danach mit Pool-Plasma. Hierbei kann sich dann ein weiterer Fehler in die Untersuchung einschleichen. Die Eiweißkonzentration des Standards nimmt bei jedem Verdünnungsschritt zu, so daß sich die Neigung der Standardkurve verändern kann. Das würde dann eine falsch bestimmte Halbwertszeit bedeuten. Da aber die Eiweißbindung von Ciba 36 278-Ba mit 36 % relativ niedrig ist, (4) ist die Eiweißkonzentration des Mediums bei der Verdünnung ausreichend, so daß die Neigung der Standardkurve praktisch unbeeinflusst bleibt. Außerdem wurde gewöhnlich nur in einem Bereich der Standardkurve - unter 40 mcg/ml - gemessen.

C Die Bestimmung des Verteilungsvolumens

Das Verteilungsvolumen kann man bestimmen, indem man den geraden Teil der Serumspiegelkurve auf den Zeitpunkt 0 extrapoliert. (14) So erhält man den theoretischen Wert der Antibiotikakonzentration im Serum zum Injektionszeitpunkt. Mit Hilfe von injizierter Menge und Serumkonzentration kann man auf den Verteilungsraum schließen. Leider konnte bei dieser Untersuchung das Verteilungsvolumen nicht genau berechnet, sondern nur abgeschätzt werden. In einem Vorversuch wurde die Haltbarkeit des Standards untersucht. Der Standard kann auch im Kühlschrank nur wenige Tage ohne Aktivitätsverlust aufbewahrt werden. So mußte für jede neue Bestimmung der Standard neu angesetzt werden. Da für die Untersuchung nur 1 g-Ampullen zur Verfügung standen, die nicht genau ausgewogen waren, mußte die Konzentration des Standards bei den einzelnen Untersuchungen voneinander abweichen. So sind die einzelnen Serumkurven zwar in ihrer Halbwertszeit zu verwenden, aber die absoluten Serumspiegel differierten zu stark, als daß durch Extrapolation der Serumspiegelkurve mit genügender Genauigkeit die Konzen-

tration zum Injektionszeitpunkt hätte bestimmt werden können. In der Untersuchung wurde dann als Verteilungsvolumen 19 (± 3) % des Körpergewichts angenommen. Diese Annahme ist sicherlich nicht falsch, da die bei (14) angegebenen Daten in der gleichen Größenordnung lagen.

D Tabellen

Aus der Zuordnung von Kreatinin und Halbwertszeit lassen sich mit Hilfe eines Computers Tabellen berechnen, die bei Vorgabe der Einzeldosis und des Dosierungsintervalls für Normalpersonen (70 kg, Verteilungsvolumen 19 % $\pm$ 3 % des KGW) folgende Werte in Abhängigkeit vom Plasmakreatinin angeben:

1. den minimalen Antibiotikumasplasmaspiegel mit Standardabweichung
(YMIN, FYMIN)
2. den maximalen Antibiotikumasplasmaspiegel mit Standardabweichung
(YMAX, FYMAX)
3. den effektiven Antibiotikumasplasmaspiegel mit Standardabweichung
(YEFF, FYEFF)
4. der N90-Wert
(Ableitung der Größen s. o. II C 2)

Aus diesen Tabellen wurden Wertgrößen ausgewählt, bei denen der minimale Blutspiegel möglichst nahe einem vorgegebenen Blutspiegel von 5 mcg/ml, 10 mcg/ml und 25 mcg/ml lag. Es wurden solche Blutspiegel ausgewählt, die sich in der Praxis bei der Anwendung von Ciba 36 278-Ba als sinnvoll erweisen können. (S. II A 2) Aus den Wertegruppen wurden neue Tabellen zusammengestellt, die die Einzeldosis und das Dosierungsintervall bei vorgegebenem minimalen Blutspiegel in Abhängigkeit vom Plasmakreati-

nin angeben. Da von der Größe der Einzeldosis weitgehend der maximale Plasmaspiegel abhängt und dieser nicht allzu hoch sein sollte, wurde bei der Auswahl der Wertegruppen darauf geachtet, daß die Einzeldosis möglichst nur zwischen 1 g und 2 g lag und der N90-Wert nicht über 2 stieg. (Tabellen 2, 3 und 4)

Für die Antibiotikungabe mit Infusion sind mit dem Computer Tabellen berechnet worden, in denen bei vorgegebener Antibiotikummenge in 500 ml Lösung für die gewünschten Blutspiegel von 10 mcg/ml und 25 mcg/ml in Abhängigkeit vom Plasmakreatinin folgende Werte angegeben werden:

1. die initiale Dosis mit mittlerem Fehler (D_1 , FD_1)
2. die Antibiotikummenge, die pro Minute einfließen muß, mit Standardabweichung ($V(MG/MIN)$, FV)
3. die Menge der Antibiotikumlösung, die pro Minute einfließen muß, mit Standardabweichung ($F(ML/MIN)$, FF)
4. die Zeitdauer, die der Tropf laufen muß, mit Standardabweichung ($Z(MIN)$, FZ)
(Tabellen 5 und 6)

In allen Tabellen werden außerdem die Zuordnung des Plasmakreatinins zur Inulinclearance (nach 14) und zur Halbwertszeit angegeben.

E Dosierungsempfehlungen in Gruppen

Für den praktischen Gebrauch werden diese ausführlichen Tabellen zu aufwendig sein. Daher erscheint es sinnvoll, aus den Tabellen einzelne Gruppen auszuwählen und Dosierungsempfehlungen für eine Therapie aufzustellen, die sowohl sicher wirksam, als auch ungefährlich ist. Dazu wurde der Grad der Nierenfunktion in sieben Gruppen eingeteilt und für Infusion und Injektion die vorgeschlagenen Dosierungsgrößen angegeben:

Gewünschter Blutspiegel

YMIN 5,0 MCG/ML

NR	INUL	KREA	HWZ	N90	D 1	DINT	YMIN	FYMIN	YMAX	FYMAX	YEFF	FYEFF
1	150.0	8	65.1	1	3,0	6	4.99	0.78	230.56	36.41	58.86	9.41
2	120.0	9	72.1	1	2,0	6	4.87	0.77	155.25	24.52	43.45	6.92
3	80.0	12	86.7	1	1,0	6	4.49	0.71	79.68	12.59	26.15	4.15
4	70.0	14	92.2	1	1,0	6	5.38	0.85	80.57	12.74	27.79	4.42
5	60.0	15	98.9	1	2,0	8	5.40	0.85	155.78	24.61	44.73	7.09
6	50.0	17	107.5	1	1,5	8	5.36	0.84	118.14	18.67	36.46	5.78
7	45.0	19	112.9	1	1,5	8	6.24	0.98	119.02	18.81	38.26	6.06
8	40.0	20	119.1	1	1,0	8	4.90	0.77	80.09	12.66	26.92	4.26
9	35.0	22	126.6	1	1,0	8	5.85	0.92	81.04	12.81	28.01	4.54
10	30.0	25	135.8	1	1,0	8	7.11	1.12	82.29	13.02	30.70	4.87
11	25.0	28	147.6	1	0,5	8	4.41	0.70	42.00	6.65	16.68	2.65
12	20.0	32	163.5	1	0,5	8	5.65	0.90	43.24	6.85	18.47	2.94
13	18.0	35	171.6	1	0,5	8	6.31	1.00	43.91	6.96	19.38	3.09
14	16.0	38	181.0	1	1,0	12	5.10	0.80	80.29	12.69	27.28	4.32
15	14.0	41	192.4	1	1,0	12	6.07	0.96	81.26	12.85	28.99	4.59
16	12.0	46	206.5	1	1,0	12	7.36	1.16	82.55	13.06	31.11	4.93
17	10.0	52	224.4	1	0,5	12	4.56	0.72	42.15	6.67	16.90	2.68
18	8.0	61	248.5	1	0,5	12	5.83	0.92	43.42	6.88	18.72	2.98
19	6.0	74	283.5	1	2,0	24	4.58	0.72	154.95	24.47	42.71	6.74
20	4.0	97	341.2	1	1,5	24	6.39	1.01	119.17	18.83	38.55	6.09
21	2.0	155	468.3	1	0,5	24	5.06	0.80	42.65	6.75	17.64	2.80
22	1.0	248	642.9	1	0,5	24	10.09	1.62	47.68	7.58	24.21	3.89
23	0.5	395	882.5	2	0,5	24	17.91	2.93	55.50	8.86	33.23	5.45

= Inulinclearance (ml/min)

= Plasmakreatinin (mg/l)

= Halbwertszeit (min)

= Zahl der Antibiotikumdosen bis 90 % der maximalen Konzentration erreicht sind

= Einzeldosis (g)

= Dosierungsintervall (h)

YMIN, FYMIN = minimale Antibiotikumkonzentration mit Standardabweichung (mcg/ml)

YMAX, FYMAX = maximale Antibiotikumkonzentration mit Standardabweichung (mcg/ml)

YEFF, FYEFF = mittlere Antibiotikumkonzentration mit Standardabweichung (mcg/ml)

Gewünschter Blutspiegel YMIN 10,0 MCG/ML

NR	INUL	KREA	HWZ	N90	D 1	DINT	YMIN	FYMIN	YMAX	FYMAX	YEFF	FYEFF
1	150.0	8	65.1	1	6,0	6	9.99	1.57	461.12	72.83	117.73	18.82
2	120.0	9	72.1	1	4,0	6	9.75	1.54	310.50	49.05	86.91	13.85
3	80.0	12	86.7	1	2,5	6	11.23	1.77	199.20	31.49	65.37	10.39
4	70.0	14	92.2	1	2,0	6	10.77	1.70	161.15	25.48	55.59	8.84
5	60.0	15	98.9	1	1,5	6	9.85	1.56	122.64	19.40	44.73	7.11
6	50.0	17	107.5	1	1,5	6	12.29	1.95	125.08	19.80	48.62	7.73
7	45.0	19	112.9	1	1,0	6	9.26	1.47	84.44	13.37	34.01	5.41
8	40.0	20	119.1	1	1,0	6	10.55	1.67	85.74	13.58	35.89	5.72
9	35.0	22	126.6	1	1,0	6	12.17	1.94	87.36	13.85	38.15	6.08
10	30.0	25	135.8	1	1,5	8	10.66	1.69	123.44	19.53	46.05	7.31
11	25.0	28	147.6	1	1,5	8	13.24	2.10	126.02	19.95	50.05	7.95
12	20.0	32	163.5	1	1,0	8	11.30	1.80	86.49	13.70	36.95	5.88
13	18.0	35	171.6	1	1,0	8	12.63	2.01	87.82	13.92	38.77	6.18
14	16.0	38	181.0	1	2,0	12	10.20	1.61	160.58	25.38	54.56	8.64
15	14.0	41	192.4	1	2,0	12	12.15	1.92	162.53	25.70	57.99	9.19
16	12.0	46	106.5	1	1,5	12	11.05	1.75	123.83	19.59	46.67	7.40
17	10.0	52	224.4	1	1,5	12	13.69	2.17	126.47	20.02	50.72	8.05
18	8.0	61	248.5	1	1,0	12	11.66	1.85	86.85	13.76	37.44	5.96
19	6.0	74	283.5	1	1,0	12	15.61	2.49	90.80	14.41	42.71	6.82
20	4.0	97	341.2	2	0,5	12	11.33	1.82	48.92	7.78	25.70	4.14
21	2.0	155	468.3	1	1,0	24	10.12	1.60	85.31	13.51	35.28	5.60
22	1.0	248	642.9	1	0,5	24	10.09	1.62	47.68	7.58	24.21	3.89
23	0.5	395	882.5	2	0,5	24	17.91	2.93	55.50	8.86	33.23	5.45

= Inulin clearance (ml/min)

= Plasmakreatinin (mg/l)

= Halbwertszeit (min)

= Zahl der Antibiotikumdosen bis 90 % der maximalen Konzentration erreicht sind

= Einzeldosis (g)

= Dosierungsintervall (h)

= minimale Antibiotikumkonzentration mit Standardabweichung (mcg/ml)

= maximale Antibiotikumkonzentration mit Standardabweichung (mcg/ml)

= mittlere Antibiotikumkonzentration mit Standardabweichung (mcg/ml)

INUL

KREA

HWZ

N90

D 1

DINT

YMIN, FYMIN

YMAX, FYMAX

YEFF, FYEFF

Gewünschter Blutspiegel YMIN 25,0 MCG/ML

NR	INUL	KREA	HWZ	N90	D 1	DINT	YMIN	FYMIN	YMAX	FYMAX	YEFF	FYEFF
1	150.0	8	65.1									
2	120.0	9	72.1									
3	80.0	12	86.7									
4	70.0	14	92.2	1	4,0	6	21.55	3.41	322.30	50.97	111.18	17.68
5	60.0	15	98.9	1	4,0	6	26.28	4.16	327.04	51.74	119.30	18.97
6	50.0	17	107.5	1	3,5	6	28.69	4.55	291.85	46.20	113.45	18.05
7	45.0	19	112.9	1	2,5	6	23.15	3.67	211.12	33.43	85.03	13.54
8	40.0	20	119.1	1	2,5	6	26.39	4.19	214.36	33.96	89.74	14.30
9	35.0	22	126.6	1	2,0	6	24.35	3.88	174.72	27.70	76.31	12.17
10	30.0	25	135.8	1	2,0	6	28.50	4.55	178.88	28.38	81.88	13.09
11	25.0	28	147.6	1	1,5	6	25.52	4.08	138.31	21.96	66.74	10.70
12	20.0	32	163.5	2	1,5	6	31.33	5.04	144.11	22.91	73.91	11.89
13	18.0	35	171.6	1	2,0	8	25.26	4.02	175.64	27.84	77.55	12.36
14	16.0	38	181.0	1	2,0	8	28.48	4.54	178.85	28.37	81.84	13.07
15	14.0	41	192.4	1	1,5	8	24.34	3.89	137.12	21.76	65.24	10.44
16	12.0	46	206.5	1	1,5	8	28.14	4.51	140.92	22.39	70.00	11.23
17	10.0	52	224.4	2	1,0	8	22.09	3.56	97.28	15.47	50.72	8.17
18	8.0	61	248.5	2	1,0	8	26.72	4.33	101.91	16.23	56.17	9.10
19	6.0	74	283.5	2	1,0	8	33.66	5.50	108.84	17.36	64.06	10.48
20	4.0	97	341.2	2	0,5	8	22.76	3.78	60.35	9.65	38.55	6.41
21	2.0	155	468.3	1	2,5	24	25.31	4.02	213.28	33.78	88.20	14.02
22	1.0	248	642.9	1	1,5	24	30.28	4.86	143.06	22.74	72.64	11.67
23	0.5	395	882.5	2	1,0	24	35.82	5.87	111.00	17.72	66.47	10.90

Blutspiegel nur mit Infusion erzielbar

INUL	=	Inulinclearance (ml/min)
KREA	=	Plasmakreatinin (mg/l)
HWZ	=	Halbwertszeit (min)
N90	=	Zahl der Antibiotikumgaben bis 90 % der maximalen Konzentration erreicht sind
D 1	=	Einzel dosis (g)
DINT	=	Dosierungsintervall (h)
YMIN, FYMIN	=	minimale Antibiotikumkonzentration mit Standardabweichung (mcg/ml)
YMAX, FYMAX	=	maximale Antibiotikumkonzentration mit Standardabweichung (mcg/ml)
YEFF, FYEFF	=	mittlere Antibiotikumkonzentration mit Standardabweichung (mcg/ml)

TROPF 500 ML
DOSIS 1,0 GRAMM

GEWÜNSCHTER BLUTSPIEGEL 10.0 MCG/ML

NR	INUL	KREA	HWZ	D 1	FD1	V	FV	F	FF	Z	FZ
1	150.0	8	65.12	0.13	0.02	1.415	0.231	0.70	0.11	706.3	115.3
2	120.0	9	72.11	0.13	0.02	1.278	0.209	0.63	0.10	782.2	128.1
3	80.0	12	86.79	0.13	0.02	1.062	0.175	0.53	0.08	941.4	155.2
4	70.0	14	92.25	0.13	0.02	0.999	0.165	0.49	0.08	1000.6	165.4
5	60.0	15	98.99	0.13	0.02	0.931	0.154	0.46	0.07	1073.7	178.1
6	50.0	17	107.59	0.13	0.02	0.856	0.142	0.42	0.07	1167.0	194.3
7	45.0	19	112.90	0.13	0.02	0.816	0.136	0.40	0.06	1224.5	204.4
8	40.0	20	119.14	0.13	0.02	0.773	0.129	0.38	0.06	1292.2	216.3
9	35.0	22	126.63	0.13	0.02	0.728	0.122	0.36	0.06	1373.5	230.6
10	30.0	25	135.88	0.13	0.02	0.678	0.114	0.33	0.05	1473.8	248.5
11	25.0	28	147.68	0.13	0.02	0.624	0.105	0.31	0.05	1601.9	271.4
12	20.0	32	163.54	0.13	0.02	0.563	0.096	0.28	0.04	1773.8	302.6
13	18.0	35	171.60	0.13	0.02	0.537	0.091	0.26	0.04	1861.3	318.6
14	16.0	38	181.09	0.13	0.02	0.509	0.087	0.25	0.04	1964.2	337.5
15	14.0	41	192.49	0.13	0.02	0.478	0.082	0.23	0.04	2087.8	360.4
16	12.0	46	206.54	0.13	0.02	0.446	0.077	0.22	0.03	2240.2	388.9
17	10.0	52	224.48	0.13	0.02	0.410	0.071	0.20	0.03	2434.9	425.7
18	8.0	61	248.58	0.13	0.02	0.370	0.065	0.18	0.03	2696.3	475.8
19	6.0	74	283.51	0.13	0.02	0.325	0.058	0.16	0.02	3075.1	549.8
20	4.0	97	341.22	0.13	0.02	0.270	0.049	0.13	0.02	3276.7	598.0
21	2.0	155	468.38	0.13	0.02	0.196	0.037	0.09	0.01	3276.7	623.8
22	1.0	248	642.93	0.13	0.02	0.143	0.028	0.07	0.01	3276.7	657.0
23	0,5	395	882.52	0.13	0.02	0.104	0.022	0.05	0.01	3276.7	699.3

INUL = Inulin clearance (ml/min)
 KREA = Plasmakreatinin (mg/l)
 HWZ = Halbwertszeit (min)
 D1, FD1 = initiale Dosis mit Standardabweichung (g)
 V, FV = Antibiotikummenge, die pro Minute einfließen muß mit Standardabweichung (ml/min)
 F, FF = Tropfmenge, die pro Minute einfließen muß mit mittlerem Fehler (min)
 Z FZ = Zeit, die der Tropf laufen muß mit mittlerem Fehler (min)

TROPF 500 ML
DOSIS 1,0 GRAMM

GEWÜNSCHTER BLUTSPIEGEL 25.0 MCG/ML

NR	INUL	KREA	HWZ	D 1	FD1	V	FV	F	FF	Z	FZ
1	150.0	8	65.12	0.33	0.05	3.539	0.577	1.76	0.28	282.5	46.1
2	120.0	9	72.11	0.33	0.05	3.196	0.523	1.59	0.26	312.8	51.2
3	80.0	12	86.79	0.33	0.05	2.655	0.438	1.32	0.21	376.5	62.1
4	70.0	14	92.25	0.33	0.05	2.498	0.413	1.24	0.20	400.2	66.1
5	60.0	15	98.99	0.33	0.05	2.328	0.386	1.16	0.19	429.4	71.2
6	50.0	17	107.59	0.33	0.05	2.142	0.356	1.07	0.17	466.8	77.7
7	45.0	19	112.90	0.33	0.05	2.041	0.340	1.02	0.17	489.8	81.7
8	40.0	20	119.14	0.33	0.05	1.934	0.323	0.96	0.16	516.9	86.5
9	35.0	22	126.63	0.33	0.05	1.820	0.305	0.91	0.15	549.4	92.2
10	30.0	25	135.88	0.33	0.05	1.696	0.286	0.84	0.14	589.5	99.4
11	25.0	28	147.68	0.33	0.05	1.560	0.264	0.78	0.13	640.7	108.5
12	20.0	32	163.54	0.33	0.05	1.409	0.240	0.70	0.12	709.5	121.0
13	18.0	35	171.60	0.33	0.05	1.343	0.229	0.67	0.11	744.5	127.4
14	16.0	38	181.09	0.33	0.05	1.272	0.218	0.63	0.10	785.7	135.0
15	14.0	41	192.49	0.33	0.05	1.197	0.206	0.59	0.10	835.1	144.1
16	12.0	46	206.54	0.33	0.05	1.115	0.193	0.55	0.09	896.1	155.5
17	10.0	52	224.48	0.33	0.05	1.026	0.179	0.51	0.08	973.9	170.2
18	8.0	61	248.58	0.33	0.05	0.927	0.163	0.46	0.08	1078.5	190.3
19	6.0	74	283.51	0.33	0.05	0.812	0.145	0.40	0.07	1230.0	219.9
20	4.0	97	341.22	0.33	0.05	0.675	0.123	0.33	0.06	1480.4	270.2
21	2.0	155	468.38	0.33	0.05	0.492	0.093	0.24	0.04	2032.1	386.8
22	1.0	248	642.93	0.33	0.05	0.358	0.071	0.17	0.03	2789.4	559.3
23	0.5	395	882.52	0.33	0.05	0.261	0.055	0.13	0.02	3276.7	699.3

INUL = Inulinclearance (ml/min)

KREA = Plasmakreatinin (mg/l)

HWZ = Halbwertszeit (min)

D1, FD1 = initiale Dosis mit Standardabweichung (g)

V, FV = Antibiotikumsmenge, die pro Minute einfließen muß mit Standardabweichung (mg/min)

F, FF = Tropfmenge, die pro Minute einfließen muß mit Standardabweichung (ml/min)

Z, FZ = Zeit, die der Tropf laufen muß mit mittlerem Fehler (min)

Tabellen für Injektion

(1) Gewünschter Blutspiegel 5 mcg/ml (70 kg KGW)

	KREA	D1	DINT
	(mg/l)	(g)	(h)
1	norm.	3	6
2	9 - 15	1	6
3	15 - 30	1	8
4	30 - 60	1	12
5	60 - 90	2	24
6	über 90	0,5	24
	(polyurisch)		
7	anurisch	0,5	24

(2) Gewünschter Blutspiegel 10 mcg/ml (70 kg KGW)

	KREA	D1	DINT
	(mg/l)	(g)	(h)
1	norm.	6	6
2	9 - 15	2,5	6
3	15 - 30	1	6
4	30 - 60	1	8
5	60 - 90	1	12
6	über 90	1	24
	(polyurisch)		
7	anurisch	0,5	24

(3) Gewünschter Blutspiegel 25 mcg/ml (70 kg KGW)

	KREA	D1	DINT
	(mg/l)	(g)	(h)
1	norm.	I n f u s i o n	
2	9 - 15	"	"
3	15 - 30	2,5	6
4	30 - 60	2	8
5	60 - 90	1	8

6	über 90 (polyurisch)	1	12
7	anurisch	1	24

KREA = Plasmakreatinin in mg %

D1 = Einzeldosis in g

DINT = Dosierungsintervall in Stunden

Tabellen für Infusion

(4) Gewünschter Blutspiegel 10 mcg/ml

	KREA (mg/l)	D1 (g)	DT (g)	F (ml/ min)	Z (min)
1	norm.	0,13	0,5	1,4	350
2	9 - 15	0,13	0,5	1,1	455
3	15 - 30	0,13	0,25	1,6	310
4	30 - 60	0,13	0,25	1,0	500
5	60 - 90	0,13	0,125	1,2	410
6	über 90 (polyurisch)	0,13	0,125	0,8	620
7	anurisch	0,13	0,125	0,4	1240

(5) Gewünschter Blutspiegel 25 mcg/ml

	KREA (mg/l)	D1 (g)	DT (g)	F (ml/ min)	Z (min)
1	norm.	0,33	1	1,75	285
2	9 - 15	0,33	1	1,3	390
3	15 - 30	0,33	0,5	2	250
4	30 - 60	0,33	0,5	1,2	410
5	60 - 90	0,33	0,25	1,6	310
6	über 90 (polyurisch)	0,33	0,25	1,2	410
7	anurisch	0,33	0,25	0,6	830

- D1 = Initiale Dosis (g)
DT = Dosis/Tropf = g Ciba 36 278-Ba in 1000 ml
Infusionslösung (g/2500ml)
F = Tropfmenge pro Zeit (ml/min)
Z = Tropfdauer (min)
-

Die Konzentration der Infusionslösung wurde so gewählt, daß klinisch vertretbare Infusionszeiten angegeben werden konnten. Es zeigt sich, Daß Infusionen notwendig sind, um bei normaler Nierenfunktion höhere Plasmaspiegel zu erreichen. Bei eingeschränkter Nierenfunktion kommt man im allgemeinen mit Injektionen aus.

IV Zusammenfassung

Untersucht wurde die Pharmakokinetik eines neuen Cephalosporinderivates mit der Prüfnummer Ciba 36 278-Ba. Dieses Antibiotikum ist entwickelt worden, um die therapeutisch größere Wirksamkeit des Cephaloridins mit der geringeren Toxizität des Cephalothins in einem Antibiotikum zu vereinen. Bei Nierenfunktionseinschränkung muß jedoch auch bei diesem Präparat die Dosierung - entsprechend der Verlängerung der Halbwertszeit - reduziert werden, um einerseits wirksame, andererseits untoxische Plasmaspiegel zu erreichen. Dazu ist es notwendig, die Verlängerung der Halbwertszeit in Abhängigkeit vom Plasmakreatinin zu bestimmen, und danach Dosierungsempfehlungen zu geben. Dafür wurden 3 Versuchspersonen mit normaler und 30 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion untersucht. Die Antibiotikumspiegel wurden mit Hilfe des Agardiffusionstestes bestimmt. Die Halbwertszeiten ließen sich graphisch ermitteln. Es war möglich, mit einem Programm in einer Datenverarbeitungsanlage ausführliche Tabellen zu erstellen, die, bei vorgegebenem Antibiotikum-Blutspiegel, Dosis und Dosierungsintervall für Injektion und Tropfkonzentration und Tropfzeit für Infusion angeben.

Aus diesen ausführlichen Tabellen (23 Wertegruppen) wurden, um klinischen Bedürfnissen besser gerecht zu werden, Dosierungsempfehlungen für normale Nierenfunktion und 6 verschiedene Schweregrade von Nierenfunktionseinschränkung angegeben.

L i t e r a t u r

1. Abraham, E. P., B. H. Olson, G. G. F. Newton, D. M. Schuurmans, J. R. Schenk, M. W. Fischer, M. P. Hargie, S. A. Fusari:
Identity of Cephalosporin N und Synematin B, Nature (London) 176 (1955), 551
2. Abraham, E. P.:
Biochemistry of Some Peptide and Steroid Antibiotics. John Willey and Sons, Inc., New York, p.34, 1957
3. Brotzu, G.:
Studies of New Mycete. Lavori dell Istituto di Igiene di Calgari, p. 1, 1948
4. Ciba: unveröffentlichte Daten
5. Dethli, L., P. Spring, H. Reber:
The elimination of a new Cephalosporin analogue in patients with normal and with impaired kidney function. 7th International congress of Chemotherapie, Prague 1971 A 1/23
6. Dost, F. H.:
Grundlage der Pharmakokinetik, Stuttgart 1968
7. Griffith, R. R.:
Historical background, to development of Cephalosporin Antibiotics, Int. J. clin. Pharmacol., Oracef-Symposion 1969 Sonderheft
8. Griffith, R. S., H. R. Black:
J. Amer. med. Ass. 189, (1964) 823
9. Griffith, R. S., H. R. Black:
Blood, urine and tissue concentrations of the cephalosporin antibiotics in normal subjects, Postgraduate Medical Journal (February Suppl. 1971) 32-40
10. Helwig:
Antibiotika und Chemotherapeutika, Stuttgart 1970



11. Hermanns, M. jr., G. M. Needham, D. R. Nichols:
Antimikrob. Agents Chemother. 5 (1965) 879
12. Höffler, D., P. Köppe, K. Schäfer, A. Opitz:
Die Dosierung intravenös appliziertem Dicloxacillins bei
normaler und eingeschränkter Nierenfunktion, Arzneimittel-
Forschung (Drug Res.) 19 (1969) 1508
13. Höffler, D., P. Köppe, H. Hoppe:
Carbenicillin-Dosierung bei normaler und eingeschränkter
Nierenfunktion, Arzneimittel-Forschung 19 (1969)
14. Höffler, D.:
Antibakterielle Therapie bei Niereninsuffizienz, Mainz 1971
15. Kavanagh, F.:
Analytical Microbiologie, New York, Academic Press 1963
16. Kirby, W. M. M., J. B. De Maine, W. S. Serrill:
Pharmacokinetics of the cephalosporins in healthy volun-
teers and unrenic patients, Postgraduate Medical Journal
(February Suppl. 1971) 41-46
17. Köppe, P.:
Effective Serum Concentration and Action in Pharmacokine-
tics, Pharmakologika Clinica 2 (1970) 203
18. Kuschinsky, G.:
Taschenbuch der modernen Arzneibehandlung, Stuttgart 1966
19. Mioli, V., A. Vangelista, A. Albertazzi, G. C. Botolotti,
v. Bonomini:
Renal effects of 36 278-Ba in men, in health and diseases,
7th International congress of chemotherapie, Prague 1971
A 7/7
20. Mössner, G.:
Klinische Indikationen der Cephalosporin-Antibiotika,
Internationale Zeitschrift für Pharmakologie, Therapie und
Toxikologie, München, Sonderhaft Juli 1968

21. Mössner, G., A. Gaca:
Experimentelle und klinische Erfahrungen mit Cephalexin,
Beihefte zur internationalen Zeitschrift für klinische
Pharmakologie, Therapie und Toxikologie 2 (1969) 50-54
22. Oberzill, W.:
Mikrobiologische Analytik, Nürnberg 1967
23. Opitz, A., I. Hermann, D. v. Herrath, K. Schäfer:
Akute Niereninsuffizienz nach Gentamycin-Cephalosporin-
Kombinationstherapie, Med. Welt 22 (1971)
24. Opitz, A.:
The treatment of chronic kidney infections with the cepha-
losporinderivative Ciba 36 278-Ba, 7th International con-
gress of chemotherapie, Prague 1971 A 14.3/21
25. Perkins, R. L.:
Cephalothin and Cephaloridin: Comparative Clinical and Labo-
ratory Appraisal, Internationale Zeitschrift für Pharmako-
logie, Therapie und Toxikologie, München, Sonderheft Juli
1968
26. Schwab, M.:
Methodik und Indikation moderner Nierenfunktionsprüfungen,
Verlagshandlung Dtsch. Ges. Inn. Med. (1963) 299
27. Walter, A. M., L. Heilmeyer:
Antibiotikafibel, Stuttgart 1969
28. Zimmermann, W., F. Knusel, A. Rosselet:
The lytic and bactericidal effect of derivatives of 7-cyan-
acetamino-cephalosporinic acid, 7th International congress
of chemotherapie, Prague 1971 A 13/29

Lebenslauf

1. August	1945	geboren in Schleswig als Sohn des Dipl.-Ing. Kurt Alsen und seiner Ehefrau Liselotte, geb. Ramm
April	1952	eingeschult in die Volksschule in Osterrode
	1953	verzogen nach Duisburg und Besuch einer dortigen Volksschule
	1955	verzogen nach Eschweiler und Besuch einer dortigen Volksschule
April	1956	Aufnahme in das Gymnasium in Eschweiler
	1957	Umzug nach Wolfenbüttel und Besuch der Großen Schule (Gymnasium für Jungen)
Februar	1966	Reifeprüfung an der Großen Schule
April	1966	Aufnahme des Medizinstudiums an der Freien Universität Berlin
September	1968	Physikum an der Freien Universität Berlin
Juni	1971	Meldung zum Staatsexamen an der Freien Universität Berlin
Februar	1972	Staatsexamen an der Freien Universität Berlin
Mai	1972	Antritt der Medizinal-Assistenten-Ausbildung am Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin

Für die immer freundliche Unterstützung
danke ich Herrn Dr. A. Opitz und Herrn
Prof. Dr. P. Koppe herzlich.

Für die Überlassung des Präparats danke ich
der Ciba AG Wehr (Baden)

